

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 45

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ÉTAT)

PAR

Jean, Yves, François LEVEQUE

Né le 21, Décembre 1925 à BRIOUZE (Orne)

présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE FORME NOUVELLE
DE CHIMIOThERAPIE ANTI-INFLAMMATOIRE
UTILISATION DE LA PHENYLBUTAZONE
DANS LES INDICATIONS
DES HORMONES STEROIDES

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI^e

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

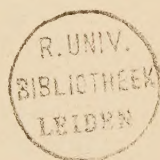
par

Jean, Yves, François LEVEQUE

né le 21 décembre 1925 à Briouze (Orne)

--

Présentée et soutenue publiquement
le



--

A PROPOS D'UNE FORME NOUVELLE DE
CHIMIOTHERAPIE ANTI-INFLAMMATOIRE,
UTILISATION DE LA PHENYLBUTAZONE
DANS LES INDICATIONS DES HORMONES STEROIDES

--

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1958.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCC, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
 CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
 GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
 HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
 LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
 MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
 TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports }	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir. {	Hôtel-Dieu MENEGAUX
	Salpêtrière MOULONGUET
	Cochin QUENU
	Beaujon SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et } orthop. }	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et } d'orthop. }	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.	LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET

Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
	BARIETY
Cliniques Médicales	JUSTIN-BESANÇON
	MOREAU
	de GENNES
Clinique Méd. hydro-climat. thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY
	RADOT
	LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérap. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch. t. pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie { CABROL
 { DEBEYRE
 { DELMAS
 { OLIVIER G.
 { Melle GAU-
Ana.Path. { THIER V.
 { BUSSER
 { GOUYGOU
Bactério- } { CHRISTOL
logie } { NEVOT
Biol. Méd. { BOURLIERE
Chimie méd. { ETTORI
 { POLONOVSKI J.
Dermato-syph. DUPERRAT
Embryologie TUCHMANN
Histologie { COUJARD
 { N.
Hydrologie { CORNET
Hygiène { BOYER
 { DEPARIS
Mal.infect. BASTIN
Médecine } { DEROBERT
légale et } { GAULTIER
du Trav. } { HADENGUE
Neurochir. DAVID
Neurologie LHERMITTE
 { GRASSET
 { LE LORIER
Obstétrique { LEPAGE
 { MERGER
 { MORIN
 { RAVINA
 { ROBEY
Ophtal-) { BREGEAT
mologie } { DESVIGNES
Orthopédie JUDET
Oto-rhino- } { AUBRY
laryngol. } { MADURO
Parasito. { ERUMPT
Parasito.col. CHABAUD
 { ABOULKER
Pat. chir. { BARCAT
 { BAUMANN
 { CAUCHOIX

MM.

{ DUBOST
{ FAUREL
{ FLABEAU
{ GERMAIN
Pat. chir. { GOSSET
 { LAURENCE
 { LORTAT-JACOB
 { OLIVIER (Cl.)
 { POILLIEUX
 { THOMERET
 { VERNE (J.M.)
Pat.expéri- { MAURICE
ment. { LOEPER
 { BOUVIER
 { BOUDIN
 { BRICAIRE
 { BRISSAUD
 { CASTAIGNE
 { CONTE
 { DEROT
Path.Med. { DOMART
 { LAMOTTE
 { LAROCHE
 { MACREZ
 { MILLIEZ
 { PEQUIGNOT
 { PERRAULT
 { RAMBERT
 { ROYER
 { THIEFFRY
 { TURIAF
 { WOLFROMM
 { POLONOVSKI Cl.
Pédiatrie { MOZZICONACCI
 { JOSEPH
Pharmacol. Melle LEVY
 { BARGETON
Physiol. { DEJOURS
 { PARROT
Physique } { DJOURNO
Médicale } { GOUGEROT
Pneumo-phtis. KREIS
Psychiatrie { BARUK
 { PICHOT

MM.

Psych.infant. N...
 Rhumatologie DELBARRE
 Stomato. { CHAPUT Mme
 CERNEA

MM.

Urologie.....KUSS
 Thérapeut.....CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le Service des Examens

M. LE LORIER.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

Clin.Chir. { AMELINE
 HUGUIER
 LEGER
 PADOVANI
 ROUX
 Clinique) { ECALLE
 obstét.) { MAYER
 Clin.opht. OFFRET

MM.

Urologie.....N...
 Clinique Méd. { DREYFUS
 HAGUENAU
 KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté.....M. MOREL
 Secrétaire-Adjoint.....Melle CHAINTREUIL

o

Bibliothécaire en Chef.....Dr HAHN
 Conservateur.....Melle GOICHON
 { Melles DUMAITRE
 LE NOIR
 LAURENT
 QUIEVREUX

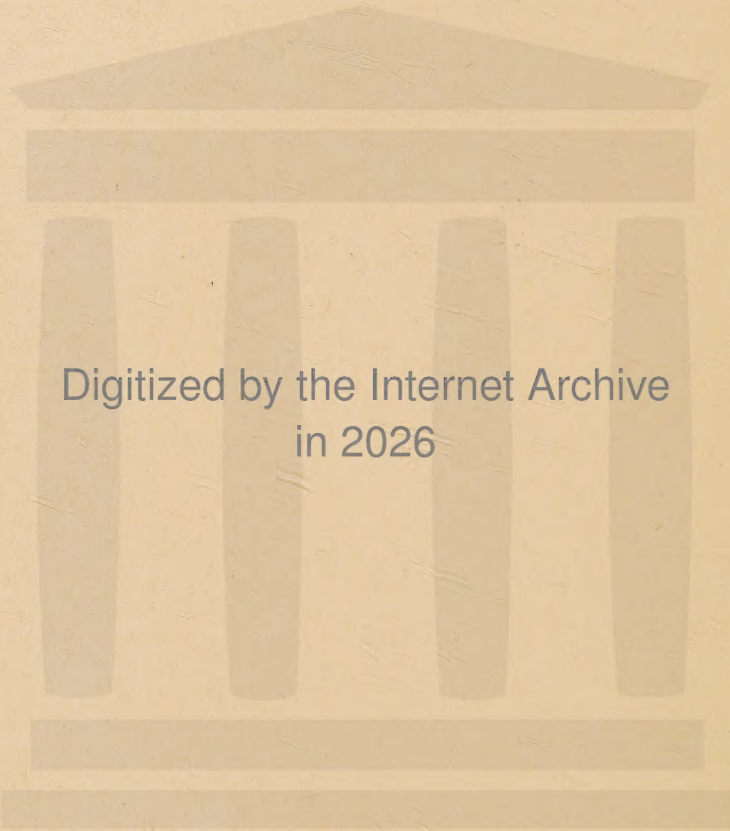
o

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
 dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs
 et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A ma Femme

En remerciement de toute
l'affection dont elle
m'a entouré et du courage
qu'elle a su m'inculquer
au cours de mes études.

Meis et Amicis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Broussais
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu me faire
l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

Au Docteur Etienne LOUVEAU

Ancien Chef de Clinique de la Faculté de
Médecine de Paris

En reconnaissance de l'enseignement
qu'il nous a apporté avec
tant de compréhension dans son
service à l'Hôpital de Sèvres.

A mes Maîtres.

A PROPOS D'UNE FORME NOUVELLE DE CHIMIOThERAPIE
ANTI-INFLAMMATOIRE.

UTILISATION DE LA PHENYL BUTAZONE
DANS LES INDICATIONS DES HORMONES STEROIDES

-:-:-:-

INTRODUCTION

-:-

Les acquisitions physiopathologiques et thérapeutiques s'effectuent, pour un domaine donné, généralement simultanément, sans qu'on puisse dire souvent si l'expérimentation a suscité l'application clinique, ou si, au contraire, les effets observés ont jeté un jour nouveau sur le mode d'action du médicament considéré.

C'est sans doute ce qui s'est passé lorsqu'avec la cortisone et l'A.C.T.H. on a constaté qu'un effet anti-inflammatoire non spécifique pouvait assurer des résultats thérapeutiques jusque là non atteints par des moyens logiquement efficaces.

L'avènement de la corticothérapie a, à la fois, marqué un tournant important en physiopathologie, et donné à la thérapeutique des buts nouveaux. On sait qu'elle agit surtout en prévenant la réaction excessive des tissus en réponse à un "stress" de quelque nature qu'il soit, et, aussi, en surmontant les processus de fibrose déjà en cours. Ce mécanisme, une fois connu, a ouvert largement la voie d'indications multiples, et si la pathologie articulaire a été la première et à démontrer cet effet et à en bénéficier, bien d'autres domaines ont à leur tour ouvert à la corticothérapie de multiples applications.

Mais la corticothérapie, malgré les multiples avantages qu'elle offre actuellement, exerce, outre l'effet anti-inflammatoire

recherché, une action hormonale inévitable, qui se présente sous la forme anatomo-bio-clinique d'effets secondaires désagréables, voire dangereux: troubles du métabolisme hydro-minéral et glucidique, hypercortico-surrénalisme, avec manifestations cutanées, tensionnelles, métaboliques, psychiques; formation d'oedèmes, hirsutisme: autant de phénomènes que l'on accepte devant l'excellence des effets anti-inflammatoires qui leur sont indissolublement liés, mais qui compliquent le traitement, et parfois même obligent à l'abandonner.

C'est pourquoi il serait intéressant d'obtenir l'effet anti-inflammatoire non spécifique pur, avec un produit non hormonal: ce qui semble bien être le cas avec la phénylbutazone, seule ou associée à l'amidopyrine, butazolidine dans le premier cas, butapyridine ou Irgapyrine, dans le second cas.

On sait qu'il s'agit de la 3-5-dioxo-1-2 diphényl-4-butylpyrazolidine, un dérivé pyrazolé recherché et utilisé d'abord par les chimistes suisses comme solvant du pyramidon (WILHELM, 1949), et tiré du coaltar. GEIGY proposa d'abord pour assurer les effets anti-inflammatoires non spécifiques et non hormonaux des sédatifs de la douleur (jusque là on ne disposait que de l'amidopyrine ou pyramidon, aux emplois limités par sa toxicité et par les troubles sanguins qu'il détermine), une combinaison amidopyrine et phénylbutazone, sous le nom de spécialité d'Irgapyrine. L'action obtenue sur les douleurs rhumatismales fut si favorable, et surtout tellement supérieure à celle de l'amidopyrine seule, que l'on entreprit des recherches pour connaître les propriétés de la phénylbutazone employée seule: de fait, ces propriétés étaient supérieures à celle de l'amidopyrine.

C'est alors que WILHELMI montra que le nouveau produit élevait le seuil de la douleur provoquée par un courant électrique sur la pulpe dentaire, chez le Rat ; qu'il exerçait un effet antipyrétique sur l'infection à *Escherichia Coli* expérimentale produite chez le Lapin. Enfin, l'érythème provoqué expérimentalement par les rayons ultra-violetts chez le Lapin voyait son apparition beaucoup plus retardée qu'avec l'amidopyrine. On constata une inhibition de l'œdème localisé, une augmentation du calibre des capillaires après application de produits irritants, telle l'huile de croton. Enfin, on constata une élimination plus lente du nouveau dérivé par rapport à celle de l'aminopyrine, et surtout une moindre toxicité, d'après l'établissement de la dose léthale chez le Cobaye. L'animal put tolérer la dose quotidienne de 50 mg par kg de poids du corps sans présenter de manifestations toxiques, en particulier les convulsions toniques et cloniques propres aux doses toxiques des pyrazolés.

On put donc bientôt passer aux expériences cliniques. Mais il faut reconnaître qu'en thérapeutique, la phénylbutazone est loin d'être dénuée de toxicité, et de nombreux incidents et accidents ont été signalés, qui nécessitent une surveillance diligente lors du traitement. Fait curieux, et malgré l'absence de tout effet spécifiquement hormonal, on peut voir survenir en cours de traitement par la phénylbutazone les phénomènes propres à la corticothérapie, œdème, hypertension artérielle, éruptions cutanées, manifestations digestives allant jusqu'à la constitution, ou au réveil, d'ulcères digestifs, enfin, chute de l'hémoglobininémie, dyscrasies sanguines, troubles hépatiques. Nous verrons plus loin que la phénylbutazone, substance chimique et non hormonale, exerce cependant, indirectement, sur le système endocrinien certains effets qui expliquent son action

anti-inflammatoire, mais en dehors de la voie hypophyso-cortico-surrénale.

Ce qui est à coup sûr évité avec la phénylbutazone, c'est le syndrome d'hypercorticisme, effet secondaire si fâcheux et si inévitable de la corticothérapie.

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître l'intérêt de la corticothérapie, mais aussi ses limites, ses inconvénients ; c'est pour-quoi la phénylbutazone a suscité un très vif intérêt, et c'est pourquoi aussi de très nombreux essais cliniques fondés sur des indications fort diverses, ont été entrepris ces dernières années.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'en faire la synthèse, d'en établir le bilan provisoire, et c'est ce qui nous a incité à entreprendre le présent travail.

Celui-ci comportera deux parties :

- la première sera consacrée à la chimie, la pharmacologie, le mode d'action (en particulier comparé à celui des corticoïdes) et à la posologie et aux voies d'administration de la phénylbutazone ;

- la seconde traitera des applications cliniques du dérivé dans trois grands groupes d'affections, maladies rhumatismales, infections, enfin, tuberculose.

PREMIERE PARTIE

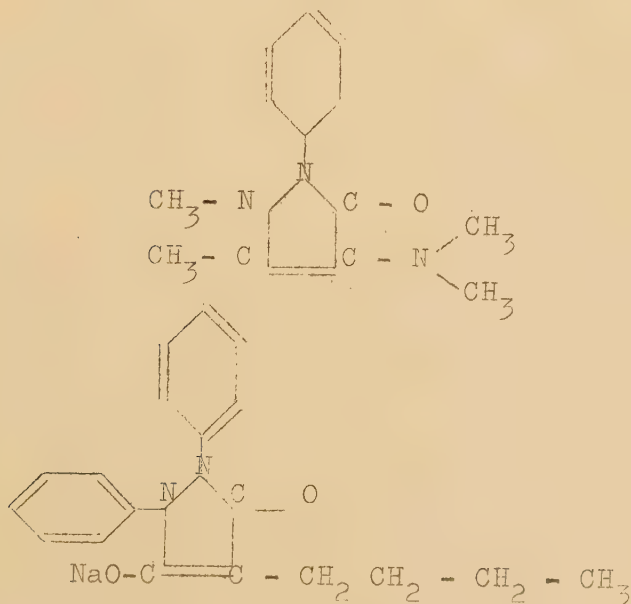
-:-

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE LA PHENYLBUTAZONE

-:-

1.- Etude chimique :

Nous avons dit que la phénylbutazone, ou butazolidine, appartenait au groupe des dérivés pyrazolés synthétisés par les chimistes de la Société J.R. GEIGY, de Bâle. Le produit a été trouvé lors de recherches effectuées dans le but de trouver des corps possédant des propriétés pharmacologiques analogues à celles de l'aminopyrine, mais dépourvus de la toxicité de cette dernière.



L'aminopyrine est le 4-diméthylamino-1,5-diméthyl-2-phényl-3-pyrazolone (diméthylamino-antipyrin-aminopyrine) : elle correspond à la première formule. Au dessus, la phénylbutazone, qui est le sodium-4-butyl-1,2-diphényl-3,5-pyrazolidinedione. Les essais cliniques ont surtout été faits avec un mélange à parties égales d'aminopyrine et de phénylbutazone, mélange appelé Irgapyrine en Europe et Butapyrine aux Etats-Unis. On constata que la phénylbutazone provoquait la solution de l'aminopyrine, relativement insoluble, ce qui par conséquent autorisait l'administration parentérale de cette dernière.

2.- Etude pharmacologique :

Les premiers essais sur l'animal avaient montré que la phénylbutazone élevait le seuil de la douleur à l'excitation électrique de la pulpe dentaire, avait un effet antipyrétique sur l'élévation thermique de l'infection colibacillaire, et, surtout, exerçait un effet anti-inflammatoire de protection vis-à-vis de l'irradiation ultra-violette, avec retard d'apparition de l'érythème cutané. A cet égard, on constata que la phénylbutazone était plus active que l'aminopyrine, ou que l'association des deux corps. La phénylbutazone était également d'efficacité supérieure à l'aminopyrine dans l'inhibition de l'oedème localisé et l'hyperperméabilité capillaire provoquées par l'application d'huile de croton. En ce qui concerne l'élimination du produit, on constata qu'en étudiant les concentrations sanguines de la phénylbutazone, celle-ci s'excrétait plus lentement que l'aminopyrine (PULVER). Chez la Souris et le Rat, la dose léthale 50 de phénylbutazone se montra inférieure à celle d'aminopyrine ou du mélange à parties égales aminopyrine-phénylbutazone.

Mais il restait à expliquer ces différentes propriétés de la phénylbutazone ; les consta-

tations expérimentales, et même cliniques, incitaient à penser que la phénylbutazone, seule ou associée à l'aminopyrine, exerçait des effets peut-être comparables à ceux de la cortisone et de l'ACTH : par exemple, sur l'œdème et sur l'effet anti-rhumatismal. On pensa donc en premier lieu à la possibilité d'une stimulation directe sur la corticosurrénale. SAYERS, SAYERS et WOODBURY entreprirent des recherches dans ce sens en utilisant l'épreuve de l'appauvrissement en acide ascorbique. Des rats d'un poids moyen de 100 grammes hypophysectomisés depuis au plus quarante-huit heures, ont reçu par voie intra-péritonéale une solution isotonique chloruro-sodique dosée de telle sorte qu'il était possible d'injecter 0,5 ml par 100 g de poids du corps. Cette solution a contenu, selon les animaux, de l'irgapyrine, de la phénylbutazone, de l'aminopyrine ou de l'ACTH, et les contrôles ont reçu le même volume de solution chlorurée sodique. L'animal a été sacrifié une heure après l'injection, par administration intra-péritonéale de pentobarbital sodique : 350 mg par kg de poids du corps. Les surrénales ont été isolées et libérées du tissu graisseux, pesées, et l'acide ascorbique a été déterminé selon la méthode de ROE et KUTHER. Chez chaque animal, le plancher du crâne a été examiné à la recherche de tissu hypophysaire éventuellement persistant. On a ainsi établi que si l'ACTH diminue considérablement la teneur en acide ascorbique des surrénales, aucun des pyrazolidines n'a eu cette action de déplétion. Autrement dit, ces dérivés ne stimulent pas directement le cortex surrénal.

Une seconde série d'expériences a été faite chez le rat intact, non hypophysectomisé, en utilisant le même procédé de déplétion de la surrénale en acide ascorbique. Cette fois, les dosages ont montré que l'irgapyrine et l'aminopyrine ont considérablement réduit le taux d'acide ascorbique du cortex surrénal, alors

que la phénylbutazone n'a eu aucun effet de cet ordre. Autrement dit, l'aminopyrine peut exercer un effet de stimulation de l'anté-hypophyse, laquelle sécrète alors la corticotrophine qui, à son tour, provoque la sécrétion de corticoïdes par la corticosurrénale.

La troisième expérience primitivement utilisée par SIMPSON, EVANS et LI pour le titrage de l'ACTH, a été appliquée à la recherche d'une éventuelle capacité de la phénylbutazone à entretenir les surrénales du Rat hypophysectomisé. Le rat hypophysectomisé récemment a reçu des injections intra-péritonéales quotidiennes de phénylbutazone, à la dose de 50 mg par kg de poids du corps, puis a été comparé à des témoins ayant reçu dans les mêmes conditions de l'ACTH, et à d'autres ne recevant qu'une solution isotonique de chlorure de sodium. A la dose utilisée, la phénylbutazone n'a pas maintenu le poids des surrénales : résultat qui renforce la conclusion que le produit n'agit pas directement sur le cortex surrénal.

Il fallait également préciser le mécanisme des effets analgésiques observés avec le nouveau dérivé. A fortes doses, celui-ci déclenche chez l'animal des convulsions toni-cloniques. Il a donc paru intéressant d'étudier l'action de la drogue sur le métabolisme cérébral, au niveau de la corticalité.

Des expériences in vitro ont montré à KUZELL et ses collaborateurs que la phénylbutazone, sur des coupes de tissu cérébral de Rat, a paru inhiber la consommation en oxygène et l'utilisation de glucose dans le tissu cortical cérébral. Mais le siège exact de cette inhibition n'a pas été précisé.

Enfin, ni utilisée seule, ni en association avec l'aminopyrine. (Irgapyrine), la phényl-

butazone ne paraît agir sur la formule sanguine, ce qui est évidemment un gros avantage.

Le produit n'est cependant pas totalement dénué de toxicité aux doses thérapeutiques humaines. Des effets secondaires apparaissent dans un tiers des cas environ, (47 fois sur 140 malades dans la série de KUZELL). 17 fois les manifestations toxiques ont été assez intenses pour commander la cessation du traitement. Il s'agissait d'éruption morbilliforme, disparaissant à l'arrêt de la médication, et ne réapparaissant pas à la reprise de doses faibles. On a vu également se constituer des oedèmes, qui ont régressé lors de la limitation de l'ingestion de sodium ; ce type d'oedème est généralement rebelle aux diurétiques mercuriels. On n'a enregistré aucune élévation de la tension artérielle.

L'incident le plus fréquemment observé a été l'apparition de nausées, d'ailleurs jugulée par l'emploi de tablettes enrobées d'une substance attaquable seulement au niveau du côlon. Cependant, chez quatre malades, l'irritation gastro-intestinale a été suffisamment intense pour réactiver des ulcères duodénaux pré-existants. Les vertiges observés ont toujours été transitoires et très minimes ; aucun cas de nystagmus n'a été relevé.

Au cours du traitement par la phénylbutazone, on a enregistré, sur 140 malades traités, deux cas d'anémie ; l'une secondaire à une hémoptysie abondante et inexplicable chez un hypertendu de 48 ans, porteur d'un lymphosarcome du rectum et ayant fait antérieurement une hémorragie cérébrale, et une ostéo-arthrite grave ; l'autre chez un homme de 63 ans traité pour spondylite ankylosante et leucémie monocyttaire, et chez qui l'anémie s'installa à la suite d'un traitement radiothérapique et d'un traitement associé par phénylbutazone. Mais ce

malade avait été traité un mois auparavant par l'irgapyrine.

Ces anémies ne s'accompagnaient pas de leucopénie, dont aucun cas n'a été relevé. Deux malades, traitées pour arthrite rhumatismale par l'irgapyrine, ont vu leur taux leucocytaire s'abaisser considérablement. Taux qui demeura inchangé lorsqu'à l'irgapyrine fut substituée la phénylbutazone. En somme, les accidents sanguins de l'irgapyrine, qui peuvent aller jusqu'à l'agranulocytose, ne sont pas observés lors du traitement par la phénylbutazone.

En ce qui concerne enfin le métabolisme glucidique, nous avons constaté chez deux diabétiques traités par l'insuline, que les besoins en insuline n'étaient pas accrus pendant le traitement par la phénylbutazone.

La statistique de de SEZE, qui repose sur 700 malades traités pour des indications rhumatismales par la phénylbutazone en injections intra-musculaires ou intra-veineuses, nous donne les incidents thérapeutiques suivants :

- 40 cas d'accidents digestifs, les plus fréquents et les plus sérieux. Il s'est agi une fois du réveil d'un ulcère de la petite courbure ou du bulbe duodénal, et cinq fois de l'apparition de cette lésion, annoncée par des troubles digestifs accompagnés, dans deux cas, d'hématémèse. Ces complications ont été précoces, dès les premières injections. Aussi mieux vaut arrêter le traitement lorsque les malades accusent des brûlures gastriques, un état nauséux, des vomissements, une anorexie plus ou moins prononcée : ce fut 34 fois le cas.

- 19 accidents cutanés, souvent simple prurit survenant immédiatement après l'injection,

parfois encore éruption localisée, d'aspect polymorphe, ou encore rash généralisé, observé chez cinq malades, dont deux fois d'aspect purpurique et trois fois d'aspect scarlatiniforme. Mais ces éruptions n'ont jamais eu de caractère de gravité, sauf dans un cas où elles se sont manifestées sous la forme d'une poussée d'urticaire géante. Dans la grande majorité des cas, il s'est agi d'accidents cutanés disparus en quelques heures ou quelques jours, et permettant la reprise du traitement sans incidents.

- Dix cas d'oedèmes - dont six fois des oedèmes localisés aux membres inférieurs et survenus dès les premières injections. Dans les quatre autres cas, il s'agissait d'oedèmes généralisés avec augmentation pondérale allant de deux à cinq kg en vingt-quatre heures. Mais aucun de ces malades n'a présenté de troubles de la perméabilité rénale, aucun signe d'insuffisance rénale. Ces oedèmes ont marqué les premiers essais thérapeutiques de SEZE, qui, en plaçant ses malades ultérieurs sous régime déchloruré strict, a fait disparaître ce type de complication.

- Six accidents hémorragiques enfin, deux hématomèses, citées plus haut, une épistaxis, une hématurie sans lésion rénale, une hémoptysie. Ces accidents n'ont eu aucune conséquence fâcheuse.

Introduite par voie buccale, la phénylbutazone a paru être à l'origine, en particulier chez les Anglo-Saxons, d'assez nombreuses lésions sanguines, agranulocytose en particulier. De SEZE, qui a utilisé la voie parentérale, veineuse et musculaire, et qui a multiplié les examens hématologiques, formule sanguine, numération des globules et des plaquettes toutes les semaines chez tous les malades hospitalisés. traités par la phénylbutazone, n'a observé aucune anomalie sanguine notable.

Cependant, les incidents et accidents observés commandent quelques précautions. Tout d'abord, on exclura du traitement par la phénylbutazone les sujets en état de cachexie, ou présentant une formule sanguine déjà perturbée, des antécédents gastriques, ou cardio-rénaux.

On saura exiger un régime déchloruré-désodé strict pendant les deux premières semaines du traitement, qui correspondent à la phase d'attaque.

Enfin, on saura suspendre provisoirement ou définitivement le traitement dès qu'apparaît le moindre signe digestif, dès que se constitue un oedème périphérique, dès que surviennent la moindre hémorragie, la plus petite éruption cutanée.

3.- Mode d'action et comparaison avec les corticoides.

En étudiant les effets pharmacologiques de la phénylbutazone sur l'axe hypophysosurrénalien, nous avons déjà été amené à faire la comparaison de l'action obtenue avec la cortisone et l'ACTH. Appliquée en clinique, la phénylbutazone se montre active dans des affections d'étiologies en tous points différentes. Car le produit agit sur un processus identique, la poussée fluxionnaire et inflammatoire. En quelques heures, cliniquement comme expérimentalement, on assiste à la rétrocession des phénomènes locaux, qu'il s'agisse d'arthrite ou de phlébite superficielle, par exemple. Il y a suppression, ou au moins diminution considérable, de la réaction cellulaire, vasculaire et lymphatique déclenchée dans l'organisme par des agents d'agression divers. Mais, puisque l'inflammation est de plus en plus considérée comme un mécanisme de protection de l'organisme contre le développement de l'agression qui l'a déterminée, on peut penser que, dans le cas de la phénylbuta-

zone, comme dans celui des corticoïdes surrénaux, une thérapeutique anti-inflammatoire trop poussée explique les incidents observés, ulcéreux en particulier.

Il y a à la fois effet antipyrétique, anti-phlogistique et analgésique. Quel est le mécanisme de cet effet ? Certainement et avant tout, d'ordre anti-inflammatoire. Car la phénylbutazone, comme les hormones corticosurrénales, agit de façon non spécifique, c'est-à-dire sur tous les processus inflammatoires, aussi bien d'origine bactérienne, que chimique, ou anaphylactique. Nous avons vu que la phénylbutazone, seule ou associée à l'amidopyrine, inhibait les réactions inflammatoires en augmentant la résistance capillaire, en provoquant la constriction des vaisseaux pathologiquement dilatés, et en exerçant une action anti-histaminique. Les effets apparaissent en quelques heures, et cela d'autant plus rapidement et intensément que la phénylbutazone a été employée seule, et non plus associée à l'amidopyrine. Plus l'hyperthermie est accusée, plus le produit entraîne une chute thermique importante, alors que son action est faible dans les états subfébriles, et nulle chez un sujet à température normale.

La phénylbutazone ne semble être ni bactériostatique, ni a fortiori bactéricide. Dans les septicémies, dans les états infectieux, tant cliniques qu'expérimentaux, il ne se produit certainement pas de neutralisation des germes pathogènes et des toxines microbiennes. On constate une importante baisse de la fièvre alors que la bactériémie demeure inchangée, et tue le cobaye dans les mêmes délais, mais avec une température centrale à 35° lorsque l'animal a reçu la phénylbutazone, et à 41° chez les témoins (RAVINA et PESTEL). Il reste à préciser le point d'attaque de l'action anti-inflammatoire. Pour HEILMEYER, il y aurait à

la fois action centrale antipyrétique, et action cellulaire directe, avec ralentissement des échanges cellulaires, en particulier au niveau du mésenchyme.

Un fait a frappé tous les observateurs : l'analogie des effets antiphlogistique, anti-rhumatismal et antipyrétique des dérivés pyrazolés d'une part, de l'ACTH et de la cortisone d'autre part. C'est pourquoi on avait pensé attribuer à la phénylbutazone une action de stimulation sur l'axe hypophyso-surrénalien. Il y aurait donc un mécanisme indirect dans les effets des dérivés pyrazolés. Mais cette hypothèse n'a pas été confirmée par les recherches biochimiques sur les variations de la teneur des surrénales en lipoides et en vitamine C. Les récents travaux de WILHELM ont montré que l'action anti-inflammatoire persistait après hypophysectomie et surrénalectomie de l'animal ; l'étude des différents critères utilisés dans l'exploration fonctionnelle de l'hypophyse et de la corticosurrénale a montré qu'après administration de phénylbutazone, les réponses étaient contradictoires, en dehors d'une légère éosinopénie et d'une faible chute de la diurèse, trouvées avec assez de constance.

Le mécanisme de l'action de la phénylbutazone conserve donc bien des inconnues, bien des imprécisions ; en tous cas, il déborde de la simple stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien. La seule preuve indiscutable de l'action du produit est l'arrêt brusque de la réaction inflammatoire tissulaire expérimentalement provoquée par l'irritation formolée, et que l'administration des dérivés pyrazolés fait rapidement disparaître, comme le font la cortisone et l'ACTH.

Ces conclusions, récemment formulées par RAVINA et PESTEL, sont également celles de

ARON et NEEL, de Tours, qui ont traité avec succès de nombreux cas de rhumatisme articulaire aigu par la phénylbutazone. L'action de cette dernière a toujours été spectaculaire sur la fièvre, avec apyrexie définitive ; l'effet sur les arthralgies a été parallèle à l'action sur la fièvre. Sur la formule sanguine, les auteurs n'ont pas observé de modification, et l'anémie pré-existante n'a pas été influencée. Le nombre des hématies a plutôt subi une chute légère. Par contre, la leucocytose avec polynucléose neutrophile s'est corrigée et normalisée, effet leucopéniant, d'ailleurs peut-être attribuable à l'amélioration clinique plus encore qu'à un effet direct de la phénylbutazone. En cas d'atteinte rénale, avec albuminurie et azotémie légère, la phénylbutazone a entraîné la disparition rapide des signes rénaux. La vitesse de sédimentation n'est pas modifiée par la phénylbutazone, alors que l'ACTH peut souvent la ralentir, on le sait. Alors que ce signe biologique reste inchangé au cours du traitement de la maladie de Bouillaud par la phénylbutazone, d'autres manifestations, fibrinémie et électrophorèse, sont favorablement influencées. ARON a vu la fibrinémie passer de 7 à 5 g/litre en dix jours de traitement, ou encore de 9 g à 4,50 g. L'électrophorèse, qui au cours des poussées aiguës de R.A.A. montre une élévation des alpha-2-globulines, a indiqué, après le traitement, une régression de celles-ci, et une augmentation concomitante des gamma-globulines.

Du point de vue clinique encore, la phénylbutazone entraîne, au cours du traitement de la maladie de Bouillaud, la disparition des signes myocarditiques ou péricarditiques, bruit de galop, assourdissement des bruits, tachycardie, frottement péricardique, alors que les signes auscultatoires, souffles valvulaires en particulier, demeureraient inchangés.

C'est en somme l'action même du traitement classique.

L'amélioration des tracés électriques a été obtenue avec la phénylbutazone comme elle l'est dans les cas heureux avec les autres traitements du R.A.A. : raccourcissement de l'espace P R, normalisation des ondes T aplaties, et de la surélévation des segments ST ; les tracés électrocardiographiques redeviennent normaux en fin de traitement.

°°°

Il y a donc d'abord avec ce corps un effet antipyrétique et analgésique. Mais ceci ne suffit pas, et serait même dangereux, car une action non spécifique risquerait de masquer des signes cliniques utiles. La phénylbutazone inhibe l'hyperthermie, qu'elle soit expérimentale, ou clinique, accompagnant les infections aiguës et chroniques, catarrhes saisonniers, pleurésies séro-fibrineuses, tuberculose pulmonaire, maladie de Hodgkin (ARON). On a donc pensé à une action comparable à celle de la chlorpromazine, par effet de dépression sur les centres thermorégulateurs. Nous avons vu que le tissu cérébral du Rat étudié in vitro connaissait, sous l'effet du produit, une notable diminution de la consommation en oxygène et de l'utilisation du glucose. Cet effet de dépression cérébrale pourrait également rendre compte des propriétés analgésiques de la phénylbutazone.

Lorsque celle-ci est utilisée dans le R.A.A., on voit en outre s'exercer une action inflammatoire locale, parallèle à l'amélioration cardiaque. L'érythème actinique, l'abcès de fixation, l'œdème anaphylactique sont expérimentalement bien influencés par la phénylbutazone.

La stimulation de l'axe adrénohypophysaire invoquée par certains auteurs comme à l'origine des effets bons ou mauvais de la phénylbutazone (SIGUIER) ne semble donc pas devoir être retenue, puisqu'aucune déplétion de l'acide ascorbique surrénalien n'est notée après hypophysectomie, ou administration de chlorpromazine, qui protège contre le stress. Le test de Thorn reste négatif. Par conséquent, la phénylbutazone n'est pas corticotrope, et les analogies qui apparaissent au premier examen entre ce produit et la cortisone, ou l'ACTH, cèdent à une analyse plus approfondie. Il y a bien, selon certains observateurs, leucopénie portant surtout sur les polynucléaires, mais ni éosinopénie, ni lymphopénie (ARON); la cortisonurie n'augmente pas (COSTE et DELBARRE); si la vitesse de sédimentation est en rapport avec la qualité ou l'équilibre des protéines plasmatiques, l'invariabilité de celle-ci sous l'influence de la phénylbutazone s'oppose à ce que l'on observe avec la cortisone et l'ACTH. L'acide urique est éliminé inchangé dans les urines, l'élimination potassique reste constante; seule existe une rétention du chlorure de sodium.

Les complications digestives, ulcéreuses surtout, ont été attribuées à une action anti-inflammatoire, locale, aussi bien de la cortisone et de l'ACTH, que de la phénylbutazone. Les antiphlogistiques ont une action ulcérogène, établie expérimentalement et cliniquement.

On sait que la tendance actuelle de certains auteurs est d'attribuer au salicylate de soude, à l'aspirine, une action "endocrinienne" heureuse dans les affections rhumatismales. L'action thérapeutique de la phénylbutazone se rapproche de celle de l'aspirine, du pyramidon, de l'antipyrine: tous ces corps ont été employés

avec succès dans une indication commune, la maladie de Bouillaud. Mais les dérivés salicylés sont plus toxiques que la phénylbutazone, et risquent d'entraîner des complications au niveau des éléments figurés du sang, de la muqueuse digestive, de la diurèse. L'activité anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique aussi bien des composés alicylés que de la phénylbutazone, doit relever d'un mécanisme autre qu'une influence endocrinienne, hypophyso-surrénalienne.

4.- Mode d'administration et posologie :

Pour revenir à une vue moins dogmatique, plus pratique, de la question qui nous occupe, nous indiquerons les voies d'administration et les doses actuellement utilisées dans l'emploi thérapeutique de la phénylbutazone.

La voie buccale est surtout appréciée par les auteurs américains, dont certains préconisent également la voie rectale. En France, on préfère l'introduction parentérale ; si les injections intra-veineuses sont discutées par certains, utilisées par d'autres, l'accord se fait sur les injections intra-musculaires. Enfin, on a eu recours à l'ionophorèse.

Par voie buccale : dès le début de l'utilisation thérapeutique de la phénylbutazone en rhumatologie, les auteurs américains avaient insisté sur les avantages de cette médication à prescrire par voie buccale, à la dose de 3 à 4 tablettes de 200 mg par jour, le prix en étant minime (50 à 75 cents par jour en 1952). Les tablettes sont enrobées afin de n'être attaquées que dans l'intestin, puisque le produit est toxique pour la muqueuse gastrique. KUZELL, qui fut des premiers à publier des statistiques sur la phénylbutazone, indique que la dose par voie buccale doit varier,

selon les cas, entre une et six tablettes de 125 ou 200 mg par 24 heures. Il indique également la voie parentérale, en solution du sel sodique, à 20 pour 100 ; la voie intra-musculaire comporte une posologie de 0,6 à 1 g une fois par jour, et doit être réservée aux affections aiguës.

AUQUIER indiquait récemment la voie buccale ou rectale, avec une dose de 800 mg par jour, à poursuivre, par exemple, en cas de crise goutteuse aiguë, pendant cinq jours.

La voie parentérale paraît beaucoup plus efficace, et en même temps mieux tolérée ; les injections intra-veineuses ont été utilisées par de SEZE, qui a également employé la voie intra-musculaire. Ces deux voies d'introduction ont donné satisfaction à de SEZE dans diverses indications rhumatologiques, et dans les conditions suivantes :

- le rythme des injections a été fondé sur le fait que l'action de la phénylbutazone est rapide, l'effet étant obtenu dès les premières injections, et atteignant d'emblée son maximum, sans jamais être dépassé, si même les injections sont poursuivies au même rythme. Le résultat obtenu par un traitement d'attaque, consistant en injections rapprochées, peut être maintenu en espaçant progressivement les injections. C'est pourquoi le traitement par injections de phénylbutazone sera fixé sur le schéma suivant :

- la première semaine, traitement d'attaque, par l'injection intra-veineuse d'un gramme de produit (10 cm³ de la solution à 10 p. 100) tous les jours ou tous les deux jours. Le traitement de consolidation occupe la deuxième semaine, avec des injections intra-musculaires tous les jours ou tous les deux jours, d'un gramme de phénylbutazone (que de SEZE associe

à la procaine et au triéthylène glycol, ce qui assure la diffusion du liquide et le rend incolore.

Le traitement d'entretien occupe les semaines suivantes, et comporte des injections intra-musculaires, progressivement espacées jusqu'à une injection par semaine. Toutes ces modalités seront fixées d'après les réactions de chaque malade.

En rhumatologie, la durée du traitement dépend de l'affection traitée, de sa gravité, de sa réponse. Dans un premier groupe d'affections, crises de goutte, périarthrites de l'épaule, tendinosynovites rhumatismales, radiculalgies cervico-brachiales, lombo-sciatiques, le traitement est poursuivi pour une durée limitée, jusqu'à ce que la guérison soit obtenue.

Dans un second groupe d'affections : polyarthrites chroniques évolutives, spondylarthrites ankylosantes, gouttes articulaires chroniques, le traitement sera poursuivi indéfiniment, car tout arrêt entraîne une rechute à plus ou moins brève échéance. Mais, dans ces traitements au long cours, on assiste, après un certain temps, à la reprise des douleurs annonçant une nouvelle poussée aiguë. Il faut alors refaire un traitement d'attaque, une recharge, sous la forme de trois injections intraveineuses à deux jours d'intervalle, suivies des injections intramusculaires progressivement espacées, comme on le fit précédemment.

Enfin, de SEZE distingue un troisième groupe d'affections qui exige un traitement intermédiaire, c'est-à-dire une cure prolongée, mais pouvant finalement être arrêtée ; il s'agit alors de traiter certaines poussées inflammatoires au cours des arthroses.

Pour ARON et NEEL, la voie veineuse est à proscrire, car elle entraîne rapidement des phénomènes de sclérose locale, alors que les injections intra-musculaires profondes leur ont donné toute satisfaction. Le rythme est d'une injection d'un gramme par jour pendant une semaine, puis tous les deux jours à la même dose pendant trois semaines, s'il s'agit d'assoupir une poussée aiguë de R.A.A..

Egalement dans la maladie de Bouillaud, ABLARD et collaborateurs injectent, selon le bilan clinique et biologique obtenu par les différents examens (vitesse de sédimentation, fibrinémie, signes cliniques) par voie intra-musculaire, 500 mg à 1 gramme de phénylbutazone par jour pendant trois à six jours ; puis ils diminuent progressivement la dose quotidienne à 700, 500 mg, etc... ; ensuite les injections sont espacées, ou remplacées par des dragées ou des suppositoires. Le traitement est poursuivi à la dose de 400-500 mg jusqu'à ce que les signes biologiques soient redevenus normaux.

Il est évidemment difficile de schématiser le traitement qui est utilisé, nous le verrons, dans des indications fort différentes.

Indiquons encore que MIZRAJI a obtenu de bons résultats dans le traitement des processus douloureux localisés, et lorsque la voie orale ou parentérale est contre-indiquée, enfin dans les douleurs résiduelles après médication antirhumatismale générale, en recourant à l'ionophorèse. La technique est classique ; la solution est de 0g,5 de la préparation à 20 pour 100 utilisée pour les injections de phénylbutazone, dans 10 cm³ d'eau distillée ou de sérum physiologique. Les électrodes, de 2 cm², sont toutes deux imbibées de la solution, l'électrode positive est placée sur la zone douloureuse. On fait des séances de 20

à 25 minutes, sous 3 milliampères, et des séries de dix à quinze séances.

Ainsi, la voie buccale n' est guère retenue en France, la voie veineuse est discutée, et toujours limitée au traitement d'attaque ; la voie intra-musculaire semble de loin à préférer.

DEUXIEME PARTIE

--

ETUDE CLINIQUE

--

Les propriétés anti-inflammatoires de la phénylbutazone, qui cette fois n'entraînent pas d'effets hormonaux associés, ont trouvé des applications cliniques fort voisines de celles des hormones corticosurrénales et corticotrope, cortisone et ACTH. Dans la présente étude, nous retiendrons surtout, comme particulièrement caractéristiques de l'action du produit : les maladies rhumatismales, polyarthrite chronique évolutive, goutte, rhumatisme articulaire aigu, affection qui fera la liaison avec les maladies infectieuses, pneumopathies aiguës, phlébites, neuroviroses, encéphalites ; enfin, une indication intéressante paraît fournie par la tuberculose des séreuses.

On sait combien les réactions inflammatoires non spécifiques ont d'importance dans l'évolution des lésions bacillaires et des épanchements fibrineux qui peuvent les accompagner.

1.- Rhumatologie :

Il était logique, étant donné l'identité d'action de la phénylbutazone d'une part, de la cortisone et de l'ACTH d'autre part, d'essayer les effets thérapeutiques de la première dans les indications les plus éprouvées

des secondes : les affections articulaires inflammatoires.

Nous retiendrons ici comme particulièrement intéressantes, à des titres divers, les trois indications rhumatismales constituées par :

- la polyarthrite chronique évolutive,
- la goutte,
- le rhumatisme articulaire aigu.

La polyarthrite chronique évolutive a été traitée par KUZELL chez 29 malades par la phénylbutazone, avec, dans 21 cas, une réponse thérapeutique importante, établie sur les critères de l'American Rheumatism Association. Par ailleurs, la dose de cortisone nécessaire à maintenir le progrès obtenu a pu être considérablement réduite par l'administration simultanée de phénylbutazone. Il faut reconnaître qu'utilisée seule, la phénylbutazone n'a jamais assuré une amélioration de l'ampleur de cette association. Chez quatre malades en outre, la cortisone a eu des résultats supérieurs à ceux de la phénylbutazone. Chez ce type de malade, il faut poursuivre le traitement de façon permanente si l'on veut éviter la rechute. C'est d'ailleurs le cas avec la cortisone et l'ACTH.

KUZELL a traité huit malades atteints d'arthrite rhumatismale et de psoriasis associé avec, dans six cas, effacement total des lésions cutanées et amélioration dans les huit cas des phénomènes articulaires.

Une certaine amélioration a été obtenue chez les onze malades traités pour spondylite ankylosante, et chez dix des onze malades présentant des lésions arthritiques mixtes, dégénératives.

La statistique suédoise de FJELLSTRÖM et collaborateurs, qui repose sur 82 cas de polyarthrite

chronique évolutive, est très significative, car elle comporte une série de témoins traités par des "placebos", ou injections blanches. Le traitement a consisté en une dose initiale quotidienne de 800 mg de phénylbutazone pendant quatre jours, suivie de la dose de 600 mg par jour pendant trois ou quatre jours, et finalement d'une dose d'entretien de 400 ou 300mg par jour. La moitié du groupe n'a pas reçu le dérivé pyrazolé, mais a été soumis au même régime et au même mode de vie que les malades traités.

Les constatations ont été les suivantes :

- la phénylbutazone n'a pas eu d'action sur la vitesse de sédimentation, le rythme cardiaque, la formule leucocytaire et différentielle. La thérapeutique a abaissé légèrement la courbe thermique par rapport aux témoins ; les sujets traités ont vu pendant la première semaine une diminution de leur diurèse, avec élévation correspondante du poids du corps. La rétention hydrosodique est sans doute responsable de la légère baisse de l'hémoglobininémie et du taux des globules rouges chez les malades traités. Les tuméfactions articulaires n'ont guère été influencées, mais l'accroissement de la mobilité articulaire a été beaucoup plus net que chez les témoins, demeurés inchangés. Les besoins en acide salicylique ont été très abaissés, les signes subjectifs, la douleur, la gêne, étant considérablement réduits au cours du traitement. Les effets secondaires ont été négligeables et n'ont obligé à la suspension de la cure que dans un seul cas.

HOLBROOK et collaborateurs, résumant l'expérience clinique américaine de ces dernières années, concluent que l'effet initial de la phénylbutazone chez les malades atteints de polyarthrite chronique évolutive n'est pas aussi spectaculaire qu'après administration de corti-

sone. La proportion des succès est également plus faible, et l'amélioration notable n'a été obtenue que dans 40 % des cas traités ; une proportion plus faible a obtenu une régression minime des phénomènes articulaires. Mais ce résultat est atteint sans aucun effet secondaire toxique, et la rechute est moins rapide qu'après la corticothérapie. Cependant, des incidents ont été notés, exigeant une surveillance constante des malades (oedèmes, hypertension artérielle, éruptions cutanées, signes ulcéreux, baisse de l'hémoglobininémie, ont été observés). Il est inutile de dépasser la dose quotidienne de 0,4 g qui n'est pas plus efficace que les doses plus faibles et qui présente plus de risques toxiques.

La spondylite rhumatismale semble à HOLBROOK une indication de choix lorsqu'elle ne s'accompagne pas de localisations périphériques. La dose initiale quotidienne n'a pas besoin de dépasser 0,2 g ; cette posologie appliquée à 48 malades a assuré des effets durables dans 44 cas suivis quatre ans.

Goutte : KUZELL encore, dès 1952, a fait état de ses résultats chez 48 malades atteints de goutte et traités par la phénylbutazone. Dans tous les cas, une amélioration clinique, d'importance variable, a été obtenue. Or, il s'agissait de malades n'ayant pas tiré profit de la colchicine, souvent, en outre, mal tolérée. Chez 19 malades, on a ainsi pu comparer les effets respectifs de la phénylbutazone et de la colchicine, avec dans trois cas supériorité de cette dernière, dans 9 cas supériorité de la phénylbutazone, et, dans six cas, des résultats équivalents.

Chez vingt goutteux, on a pu comparer les effets respectifs de la phénylbutazone et de l'irigapyrine, avec supériorité de la première.

dans quatre cas, supériorité de la seconde dans trois cas, et résultats comparables dans les treize autres cas. Enfin, la comparaison avec la cortisone a montré une action superposable.

Les 48 goutteux traités par la phénylbutazone ont obtenu dans 25 cas une rémission totale en quarante huit heures au plus. Parfois une analgésie notable a été atteinte quelques minutes après l'injection intra-musculaire du produit. L'uricémie a notablement baissé chez tous les malades traités. Enfin, les quarante cas de goutte chronique ont été améliorés par le traitement d'entretien par voie buccale dans des proportions bien supérieures à ce qu'ils avaient obtenu par le traitement classique.

BOUREL et COSTE pensent que la goutte représente une des indications majeures de la phénylbutazone. L'accès aigu, douloureux greffé sur une atteinte récente ou sur une goutte polyarticulaire chronique avec tophi, les épisodes douloureux subaigus des stades terminaux de la maladie goutteuse, alors même qu'ils n'ont pas été sensibles au colchique, ont bien répondu à la phénylbutazone. COSTE chiffre les résultats très bons à 70 %, les résultats bons à 30 % ; la rémission est complète, clinique et biologique, en quarante huit heures dans la moitié des cas traités, la vitesse de sédimentation, la température sont redevenues normales, l'excrétion des urates s'élève, l'uricémie s'abaisse.

Les vingt cas de goutte articulaire aiguë traités par de SEZE par les injections de phénylbutazone ont donné des résultats "constamment brillants", débutant deux heures après l'introduction intra-veineuse d'attaque du produit. Grâce au traitement d'entretien correctement appliqué, douze malades n'ont plus

présenté de nouvelles crises, après une observation s'étendant sur deux années.

Dans vingt deux cas de goutte articulaire chronique, traités de façon indéfinie après le traitement d'attaque, des résultats excellents ont été atteints dans dix neuf cas. On a enregistré trois échecs.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, l'action recherchée est plus complexe, car aux phénomènes articulaires s'ajoute une atteinte beaucoup plus généralisée et sans doute d'origine infectieuse. L'action anti-inflammatoire doit donc assurer non seulement la protection des tissus ayant subi une réaction pathologique, mais encore assoupir l'éventuelle infection focale. La gravité du pronostic de la maladie de Bouillaud non traitée ajoute encore à l'intérêt de ces essais, qui viennent après un gros progrès thérapeutique réalisé par la corticothérapie.

De SEZE et LEVERNIEUX, puis ARON et NEEL, ont expérimenté la phénylbutazone dans le rhumatisme articulaire aigu, constatant un effet antipyrétique souvent définitif, avec parallèlement une action sur les arthralgies, la vitesse de sédimentation n'étant pas modifiée par l'administration parentérale de la phénylbutazone. Par contre, la fibrinémie s'est abaissée tandis que les alpha-2-globulines ont régressé et que les gamma-globulines se sont élevées à un chiffre normal. Les signes cardiaques et électrocardiographiques, les signes auscultatoires et les souffles valvulaires n'ont pas été influencés, mais les signes myocarditiques et péricarditiques, bruit de galop, assourdissement des bruits, tachycardie, frottement péricardique, ont été très améliorés ; les tracés de l'ECG ont été rapidement modifiés avec raccourcissement de l'espace PR,

normalisation des ondes T aplaties, retour à la normale des segments ST surélevés en dérivi-
vations standard et en précordiales gauches.
On peut dire qu'en fin de traitement le tracé
était redevenu normal.

L'action sur la formule sanguine s'est limi-
tée à un retour à la normale de la leucocytose
avec polynucléose neutrophile, effet leuco-
péniant important attribuable davantage à l'a-
mélioration clinique qu'à une action directe
de la phénylbutazone. ABLARD et ses collabo-
rateurs ont traité vingt cinq cas de maladie
de Bouillaud chez de jeunes soldats de vingt
ans, et ont constaté en premier lieu un apai-
sement des douleurs articulaires, confirmant
le rôle antiphlogistique de la phénylbutazone.
Contrairement aux précédents auteurs, ABLARD
a observé un retour à la normale de la vites-
se de sédimentation, après une élévation ini-
tiale. Le taux du fibrinogène baisse plus
rapidement encore, en 14 à 21 jours en moyen-
ne, alors qu'après le traitement par salicy-
late ou par cortisone, il faut au moins trois
semaines pour que vitesse de sédimentation et
fibrinogène retrouvent des valeurs normales.

Sur les signes cardiaques, ABLARD, comme
les autres auteurs, ne s'étonne pas de voir
inchangées les lésions valvulaires anciennes
cicatricielles, mais sur les lésions en voie
de constitution, il semble que la phénylbuta-
zone ait une action frénatrice, peut-être
préventive même, intéressante. Certaines ma-
nifestations de cardite au cours du R.A.A.
ont régressé, voire ont disparu, sous l'ac-
tion de la seule phénylbutazone, comme on
peut l'observer au cours de la cure salicy-
lée, ou cortisonique. Cet auteur dit n'avoir
jamais vu se constituer une lésion valvulaire
pendant le traitement par phénylbutazone. Sur
les autres manifestations viscérales de la
maladie de Bouillaud, il est logique de s'at-

tendre à une action heureuse, puisque, nous allons le voir, le produit est indiqué dans certaines périviscérites, certains épanchements bacillaires.

La phénylbutazone ne saurait être considérée comme un médicament spécifique du R.A.A., mais par ses effets anti-histaminiques, anti-hyaluronidasiques, par son action sur la perméabilité capillaire, peut-être par son action centrale, elle paraît constituer un moyen d'attaque remarquable, aussi longtemps que le traitement du rhumatisme articulaire aigu restera ce qu'il est, c'est-à-dire symptomatique, et non étiologique. Le produit est actif aussi bien sur les formes de primo-invasion que sur les rechutes, en influençant l'élément douleur, la fièvre, les signes inflammatoires, qui régressent plus rapidement et plus complètement qu'avec les autres traitements. C'est également un médicament-relais intéressant, lorsque les autres thérapeutiques sont en échec. Certes, le traitement hormonal conserve sa place ici, en particulier dans les endocardites constituées. Il est possible que le traitement d'avenir soit une association de phénylbutazone et d'hormones cortico-surrénales, les deux ordres de médicaments agissant par des mécanismes différents, et peut-être complémentaires. Les effets secondaires ne sont pas plus fréquents avec l'association qu'avec les substances employées séparément.

La cortisone et ses dérivés, dans le R.A.A., assurent la sécurité, ménagent l'avenir ; mais la phénylbutazone, à action rapide et intense, fournit un soulagement immédiat et apporte la guérison provisoire.

Dans une très récente communication, ABLARD et ses collaborateurs ont fait état de 55 cas de R.A.A. de l'adulte jeune, traités par la

phénylbutazone, avec une action sur les manifestations articulaires supérieure à celle des hormones, et des critères biologiques favorablement influencés. Les résultats au point de vue cardiaque ont été régulièrement satisfaisants. ABLARD insiste sur un fait nouveau : la grande efficacité de l'association phénylbutazone-métacortandrachine.

SALBREUX enfin, dans le service du Professeur LAPLANE, a suivi pendant trois ans soixante neuf enfants atteints de maladie de Bouillaud et traités par la phénylbutazone, 10 mg par kg de poids du corps et par jour pendant quatre semaines en moyenne. Cet auteur oppose l'échec de la phénylbutazone dans les rhumatismes inflammatoires type Still, et son efficacité dans le R.A.A., égale à celle de l'hormonothérapie. Pour SALBREUX, l'action est surtout nette sur la fièvre et les manifestations articulaires, elle est moins brillante sur les signes biologiques. Le "phénomène du rebond" ne s'observe pas, et l'action sur les complications cardiaques vaut bien celle de l'hormonothérapie. Et SALBREUX conclut qu'à efficacité égale, l'absence de rebond pourrait faire préférer la phénylbutazone au traitement hormonal dans la maladie de Bouillaud.

2.- Maladies infectieuses :

Certains états infectieux ont paru bénéficier de la thérapeutique par la phénylbutazone. Ces états sont d'ailleurs fort divers, fort disparates, si bien qu'il devient difficile de donner aux améliorations obtenues une explication physiopathologique satisfaisante. Nous essaierons cependant de le faire.

L'idée d'utiliser des substances anti-inflammatoires en association avec les antibiotiques

spécifiques date, nous semble-t-il, de 1952, date à laquelle ROSSNER proposait l'emploi des dérivés pyrazolés dans le traitement de pleurésies consécutives à des infections aiguës, ou à des tumeurs malignes. SIGG citait, comme indication nouvelle, les phlébites superficielles. Puis HEILMEYER étudia l'action de la phénylbutazone dans les leucémies, les néoplasies, la maladie de Hodgkin, montrant l'intérêt de l'effet antipyrétique, antiphlogiatique et analgésique de la médication ; les malades ainsi traités bénéficiaient d'une amélioration très nette des symptômes généraux.

Dès le début de 1953, RAVINA et PESTEL ont étudié l'effet antithermique des dérivés pyrazolés dans les hyperthermies d'origines variées. Ils ont ainsi dégagé des indications telles que les formes fébriles de la pleurésie séro-fibrineuse, les poussées hyperthermiques de la tuberculose pulmonaire, ganglionnaire, ostéo-articulaire, enfin sur les méningites bacillaires. Nous reviendrons plus loin sur ces indications tirées de la tuberculose, et nous allons d'abord considérer quelques affections sur lesquelles la phénylbutazone paraît agir favorablement.

Tout d'abord, les pneumonies à pneumocoques, sur lesquelles la phénylbutazone exerce son action apyrétique. Une ou deux injections d'un gramme de produit, amené au volume de 5 cm³ ont fait tomber la température de 40 à 36°, ont supprimé la dyspnée, le point de côté. L'apyrexie a été maintenue par deux suppositoires de phénylbutazone par jour, et tous les malades traités ont obtenu une guérison rapide, la disparition des signes cliniques et biologiques s'effectuant en quelques jours. La défervescence obtenue, les malades ont généralement été mis aux antibiotiques. Les quelques cas traités exclusivement par le traitement anti-inflammatoire ont connu une guérison aussi rapide et complète.

RAVINA cite également des cas d'épisodes pulmonaires aigus rebelles au traitement antibiotique correct et dans lesquels une injection quotidienne de phénylbutazone pendant quatre jours consécutifs a eu un effet décisif, complété par la reprise des antibiotiques. Le traitement anti-inflammatoire est donc capable de donner un véritable coup d'arrêt sur la courbe thermique, effet qui survit bien au-delà du traitement et qui s'étend aux autres manifestations.

L'heureux effet obtenu sur les pneumoniques, douleur thoracique, angoisse, fièvre étant également influencées, a fait étendre les indications de la phénylbutazone aux infarctus pulmonaires de causes diverses, par embolie pulmonaire secondaire à une phlébite, à une septicémie post-abortive, à un rétrécissement mitral. Chaque fois, les effets ont été remarquables, avec sédation presque immédiate de tous les symptômes fonctionnels et généraux. RAVINA considère qu'actuellement devant une embolie pulmonaire, le premier geste doit être l'injection de phénylbutazone, qui a sauvé déjà plusieurs fois la vie des malades.

Dans les infections respiratoires supérieures, angines, sinusites, rhinopharyngite hyperthermique, les injections intra-musculaires de phénylbutazone suivies de suppositoires bi-quotidiens, ont assuré des effets aussi rapides que complets.

Une thérapeutique anti-inflammatoire est hautement indiquée dans les phlébites superficielles et les périphlébites, dans lesquelles on fait d'ailleurs souvent intervenir un élément infectieux, primitif ou secondaire. RAVINA et PESTEL ont obtenu de nombreux succès dans les périphlébites et phlébites superficielles, en introduisant la phényl-

butazone par des injections intra-musculaires et par des suppositoires. Les phénomènes locaux et généraux ont disparu en cinq à dix jours. Cette rapide rétrocession des phénomènes périphlébitiques a conduit à une autre indication, les réactions lymphatiques inflammatoires, les lymphangites, qui cèdent généralement à des injections quotidiennes intra-musculaires d'un gramme de phénylbutazone, cinq jours consécutifs.

Mais alors même que l'infection n'est pas seule en cause, l'hyperthermie peut être favorablement influencée par la phénylbutazone. HEILMEYER a obtenu la défervescence lors d'hyperthermies hodgkiniennes prolongées. RAVINA a obtenu des effets analogues, l'apyrexie étant maintenue par des doses faibles administrées pendant des années sans que leur action s'épuise. On donnera alors par voie buccale deux ou trois comprimés, ou par voie rectale deux suppositoires, par vingt-quatre heures. Tout se passe comme si la phénylbutazone exerçait sur la maladie de Hodgkin une action symptomatique, avec régression, voire même disparition complète des adénopathies, et, à leur ponction, raréfaction et dégradation des éléments cellulaires de Sternberg : en somme, on se trouve devant les mêmes aspects de destruction et de nécrose protoplasmique et nucléaire obtenus après l'administration de moutarde azotée.

Cliniquement, expérimentalement, on peut exclure un effet de la phénylbutazone sur les germes microbiens pathogènes. C'est donc ici uniquement sur les conséquences de l'infection, que s'exercent les effets anti-inflammatoires, anti-histaminiques, antipyrétiques, anti-phlogistiques, du produit. Il y a vraisemblablement un ralentissement des échanges cellulaires, en particulier au niveau des éléments mésenchymateux, effet cellulaire direct

parallèle à l'effet central, antipyrétique. En tous cas, les effets cliniques observés dans ces différents états inflammatoires à point de départ infectieux sont suffisamment nets pour que la phénylbutazone vienne occuper une place importante dans le traitement non spécifique de ces divers états pathologiques.

Dans certaines encéphalites aiguës, dans certaines neuroviroses, la thérapeutique anti-inflammatoire par phénylbutazone peut donner de bons résultats, très comparables à ceux de la cortisone. LESTRADE vient de rapporter un cas d'encéphalite rickettsienne, à Scrub typhus, d'allure primitive, sans éruption cutanée, chez une petite fille Vietnamiennne. Devant la gravité des signes d'atteinte neuro-végétative, on s'adressa à l'hibernation associée à la cortisone, sans succès au bout de trois jours. On entreprit alors un traitement par la phénylbutazone par voie intra-musculaire, 0,5 g par injection, à l'exclusion de tout autre médicament, en dehors de la perfusion de sérum chloruré et des antibiotiques. L'amélioration s'amorça en 24 heures et l'on aboutit à une guérison sans séquelles.

Un second cas de syndrome encéphalitique sans étiologie précisée, mais dominé par des signes infectieux et des myalgies, sans atteinte cardiaque ni articulaire, fit penser à une maladie de Bornholm. Après l'échec de l'hibernation et l'apparition de signes de souffrance du tronc cérébral, le pronostic étant alors désespéré, on fit de la phénylbutazone, 1500 mg par jour pendant quatre jours (l'enfant pesant 20 kg). Le résultat fut excellent, au prix d'une déglobulisation transitoire de la série rouge.

LESTRADE a encore traité trois autres cas de syndrome encéphalitique gravissime par

l'association injections de phénylbutazone-neuroplégie profonde avec succès.

D'autres syndromes neurologiques comportant une réaction inflammatoire excessive du parenchyme cérébral ont vu leur pronostic se transformer sous l'action de la phénylbutazone. Tel fut le cas rapporté par VIGOT et concernant une petite fille de quatre ans, atteinte d'un syndrome infectieux avec arthralgies, traité avec succès pendant six semaines par 100 mg de cortisone par jour. Deux jours après l'arrêt de l'hormonothérapie, apparut une poliomyélite antérieure aiguë avec évolution rapidement extensive, quadriplégie totale, atteinte de la musculature respiratoire, signes encéphalitiques. C'est alors qu'un traitement par 500 mg de phénylbutazone par jour assura dès le deuxième jour une amélioration inespérée, et en dix jours une récupération motrice totale aux extrémités supérieures, partielle aux extrémités inférieures.

Deux syndromes de Guillain-Barré ont été traités à la cinquième semaine, et alors que l'atteinte était grave et étendue, par des injections quotidiennes de 400 mg de phénylbutazone, ce qui, selon le rapporteur DUDICK, a abrégé considérablement la phase de récupération.

Deux états toxiques du nourrisson enfin, à type cérébro-méningé, ont été traités par BOUVET de La MAISONNEUVE par les perfusions et les neuroplégiques, sans succès ; l'injection unique de 2 cg/kg de phénylbutazone devait transformer la situation.

La phénylbutazone paraît donc indiquée dans les syndromes encéphalitiques et névraxitiques dominés par une réaction inflammatoire non spécifique, mais assez intense pour mettre en cause tout le pronostic vital, ou fonctionnel.

L'hormonothérapie donne ici des résultats très inégaux, très inconstants, en particulier dans les neuroviroses. La cortisone exalte la virulence de certains virus, virus grippal, virus ourlien, au moins in vitro. La cortisone a paru parfois favoriser la malignité de l'évolution de certaines varicelles, l'apparition de certaines poliomyélites, qu'on ne doit pas attribuer à une simple coïncidence. Les germes pathogènes voient leur virulence s'exalter sous l'effet de la corticothérapie. L'action anti-inflammatoire est cependant précieuse. Or, il semble bien que la phénylbutazone l'assure sans présenter l'effet hormonal dangereux dans les états d'origine microbienne ou virale. L'hormonothérapie n'est efficace dans les encéphalites et névraxites que lorsque les lésions cellulaires d'origine virale ne sont qu'ébauchées, le tableau clinique et évolutif étant dominé par les réactions tissulaires, inflammatoires, non spécifiques du névraxe. Par contre, chaque fois que des lésions destructives sont déjà présentes, chaque fois par conséquent que la gravité de la situation relève du facteur viral, la réaction tissulaire n'étant que secondaire, on peut prévoir que la corticothérapie échouera, ou même aggravera ce qu'aurait été l'évolution spontanée. C'est alors qu'un anti-inflammatoire pur, sans effet hormonal ni action favorisant ou exaltant le facteur infectieux, la phénylbutazone, deviendra absolument indiquée et efficace.

3.- Tuberculose :

L'action anti-inflammatoire est actuellement considérée comme des plus utiles dans le traitement des foyers bacillaires, dont l'évolution est aggravée, la guérison compromise, par les réactions tissulaires non spécifiques, et aussi par le résultat de surinfections . -

banales. Après avoir été considérés comme susceptibles de réveiller ou de favoriser les lésions tuberculeuses - ce qui est exact par l'effet anti-inflammatoire exercé sur le tissu conjonctif et cicatriciel - les dérivés cortisoniques sont aujourd'hui très souvent adjoints à la thérapeutique antibiotique spécifique. Mais il est séduisant d'utiliser une substance de même pouvoir anti-inflammatoire que la cortisone, et dépourvue de l'effet hormonal.

On doit à PESTEL et RAVINA une série d'expériences cliniques avec la phénylbutazone et l'association phénylbutazone-aminopyrine, afin d'enrayer au cours de l'évolution d'un foyer bacillaire le processus strictement inflammatoire. La phénylbutazone a été administrée en injections, en suppositoires, en comprimés, qui ont déterminé un effet antithermique et anti-inflammatoire constant chez le tuberculeux fébrile. La chute thermique est rapide et impressionnante, faisant passer une fièvre de 40° à une température normale de 37° ou 36°5, en même temps que s'atténuent les symptômes fonctionnels, les sensations douloureuses, et que s'installe une sensation de bien-être. Naturellement, il ne s'agit que d'un effet symptomatique qui ne doit pas faire négliger les médications antituberculeuses spécifiques. Celles-ci sont d'ailleurs plus actives et plus efficaces lorsqu'elles s'exercent sur un terrain débarrassé de réactions inflammatoires excessives. L'injection intramusculaire profonde d'un gramme de phénylbutazone porte un coup d'arrêt à la réaction inflammatoire, assure la chute thermique, qui aura parfois à être consolidée par le traitement antituberculeux spécifique. PESTEL et RAVINA associent donc la phénylbutazone et l'INH, 100 mg pour chaque produit, dose répétée trois ou quatre fois dans les 24 heures. Les résultats sont particulièrement nets dans

les processus tuberculeux fluxionnaires fébriles, au stade initial d'infections pleurales ou pulmonaires récentes, ou lors de poussées aiguës en cours d'évolution.

Ce traitement mixte s'est montré particulièrement heureux dans l'érythème noueux, dont les nodosités régressent en quelques heures, au plus en deux ou trois jours, dont les douleurs disparaissent, tandis que l'état général s'amende.

Dans les primo-infections, l'adjonction de phénylbutazone accélère le nettoyage des images hilaires et péri-hilaires.

Le traitement anti-inflammatoire agit efficacement sur les pleurésies sérofibrineuses; les signes fonctionnels et généraux régressent rapidement ; le volume de l'épanchement, par contre, est moins nettement influencé ; cependant il a pu dans certains cas heureux connaître un assèchement accéléré. Il est curieux de constater que dans certains cas les signes fonctionnels et généraux ont rapidement cédé, malgré la persistance d'un épanchement inchangé.

Des cas de pachypleurite, de péritonite tuberculeuse isolée, ont également bénéficié de l'adjonction de la phénylbutazone au traitement antibiotique spécifique. Les pleurésies, les épanchements séreux, représentent le meilleur exemple de ces réactions inflammatoires non spécifiques pouvant souvent conditionner d'avantage l'évolution et la gravité de l'état, que les lésions tuberculeuses proprement dites.

Mais sans même faire intervenir la réaction séreuse et l'épanchement liquidien, la chimiothérapie anti-inflammatoire associée au traitement antituberculeux spécifique connaît de très importantes indications. PESTEL et RAVINA ont ainsi pu vérifier l'efficacité accrue de

l'association phénylbutazone-isoniazide dans le nettoyage des infiltrats pulmonaires récents, excavés ou non. En même temps, les signes fonctionnels et généraux régressent, la bacilloscopie se négative, d'où une durée d'hospitalisation abrégée.

La phénylbutazone s'est également montrée utile lors du traitement antibiotique de poussées évolutives s'accompagnant de phénomènes inflammatoires périfocaux. Dans les tuberculoses ulcéro-cavitaires chroniques graves, rebelles aux thérapeutiques usuelles, l'association de l'anti-inflammatoire et l'antibiotique peut donner des résultats très améliorés. Dans les déterminations extra-pulmonaires de la tuberculose enfin, adénopathies cervicales, formes ostéo-articulaires, RAVINA et PESTEL citent d'excellents résultats.

Les propriétés anti-inflammatoires de la phénylbutazone n'ont donc pu être appliquées aux processus exsudatifs bacillaires qu'à la suite des succès de la corticothérapie. Mais cette dernière exerce sur les foyers tuberculeux une action qui peut être dangereuse. Il est donc extrêmement précieux de disposer actuellement d'un chimiothérapique aussi actif que la cortisone sur les réactions inflammatoires, sans exercer en même temps l'effet hormonal et favorisant l'apparition, le réveil ou l'extension de la lésion bacillaire. Naturellement, c'est surtout dans le cas de processus tuberculeux de caractère phlogistique, d'infiltrats aigus récents, de pleurésies, mais aussi de formes ulcéro-cavitaires graves rebelles au traitement classique, que l'on s'adressera à la phénylbutazone, active dans les processus récents ou en évolution.

CONCLUSIONS

-:-

I.- Une notion nouvelle s'est montrée très importante en thérapeutique : la nécessité de réaliser, à côté du traitement spécifique, une action anti-inflammatoire, qui surmonte certains phénomènes cellulaires aggravant le pronostic d'une part, rendant inopérant le traitement, d'autre part.

II.- L'introduction des hormones cortico-surrénales a permis de réaliser cet effet anti-inflammatoire, qui s'est montré à lui seul très efficace en rhumatologie ; par ailleurs, la corticothérapie associée au traitement antibiotique assure des résultats que ce dernier n'aurait pas à lui seul. Mais la cortisone et ses dérivés provoquent des perturbations hormonales et métaboliques qui en limitent les indications ; de plus, ces produits favorisent, réveillent ou aggravent les processus infectieux, en particulier bacillaires.

III.- C'est pourquoi un dérivé pyrazolé, la phénylbutazone dont l'action anti-inflammatoire est au moins égale à celle de la cortisone, a été introduit en thérapeutique dans les indications mêmes des hormones surrénales. Elle possède des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, apyrétiques, anti-histaminiques très accusées. Sa toxicité est faible, et si ses effets secondaires prennent parfois la même forme que les complications

de la corticothérapie, c'est par un mécanisme tout différent, et en tout cas non hormonal.

IV.- La phénylbutazone, qui s'administre par voie parentérale ou buccale, connaît les indications de la cortisone : affections rhumatismales, polyarthrite chronique évolutive, goutte, rhumatisme articulaire aigu, surtout. Mais elle est efficace dans des infections fort diverses, pneumopathies, encéphalites, et peut figurer dans le traitement antibiotique spécifique de la tuberculose, lorsqu'il s'agit de formes exsudatives, de primo-infections graves, de péritonites bacillaires, et, d'une façon générale, chaque fois que le foyer s'accompagne de réactions inflammatoires importantes, susceptibles d'aggraver le pronostic de la tuberculose et de s'opposer à l'effet thérapeutique. Il est probable que les indications de la phénylbutazone vont, dans un proche avenir, continuer à s'étendre ; l'étude de ce chimiothérapique offre donc un double intérêt, dogmatique, en montrant l'importance des réactions non spécifiques, pratique, en améliorant les résultats thérapeutiques sans déterminer d'effets secondaires notables.

--

Vu :

Le Président :

signé : L. de GENNES

Vu :

Le Doyen :

signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

--

G. ABLARD, A. LARCAN, C. HURIET, J.M. GILGENKRANTZ
C. GIRARD

La place de la phénylbutazone dans le
traitement actuel de la maladie de Bouil-
laud

Presse Médicale LXII pages 1865-1866
29 décembre 1954

IIIème Conf. Inter. Maladies Rhumatismales
Aix-les-Bains juillet 1956

E. ARON, J.L. NEEL

Traitement du rhumatisme articulaire aigu
par la phénylbutazone (butazolidine)

Presse Médicale LXII pages 1192-1193
4 sept 1954

M. BOUREL

La phénylbutazone en rhumatologie

Médecine XXXV pages 17-24 1954

Butazolidine, vitesse de sédimentation
et électrophorèse des protides

IIIème Conf. Intern. Maladies Rhumatisma-
les Aix-les-Bains 1er juillet 1956

F. COSTE, F. DELBARRE, M. BOUREL

Etude de quelques modifications biologi-
ques produites par la phénylbutazone
VIIIème Congrès Int. Mal. Rhum. 1953

E. DUDIN

Klinische Beobachtungen mit Butazolidin
Praxis n° 11 12 mars 1953

J. FABRE, R.S. MACH

L'action de l'Irgapyrine sur les métabolismes du sel et de l'eau et sur les fonctions rénales

Schweiz.Med.Woch. LXXXI page 473 1951

K.E. FJELLSTROM, L. GOLDBERG, G. LINDGREN,
G. NILSSON

Phénylbutazone in active periods of rheumatoid arthritis. A methodological and controlled clinical trial

Acta Med.Scand.suppl. n° 320 vol. CLVII
pages 1-49 1957

W.C. KUZELL, R.W. SCHAFFRAZICK, B. BROWN,
E.A. MANKLE

Phenylbutazone (Butazolidin) in rheumatoid arthritis and gout

Journ.Am.Med.Assoc. CXLIX pages 729-734
21 juin 1956

P. LAJOUANINE, P. SOULAS, M. BRACK

Sur trois cas de rhumatisme articulaire aigu traités par la phénylbutazone

Archives Pédiatrie 21 avril 1953

LESTRADE, PELLISSIER

La phénylbutazone dans le traitement des encéphalites aiguës

Presse Médicale LXV pages 712-715 17 avril 1957

T. LUCHERINI, E. CONESTABLE, P. NATALE,
A. GOSPODIOFF

La butazolidine dans le rhumatisme articulaire aigu et le rhumatisme chronique. Ses rapports éventuels avec les hormones stéroïdes

VIIIème Congrès Intern.Maladies Rhumatismales 1953

M. PESTEL, A. RAVINA

Association dans une même médication d'une chimiothérapie anti-inflammatoire

et anti-tuberculeuse. Etude clinique et thérapeutique

Presse Médicale LXIV pages 1577-1579

29 sept 1956

Action sur les processus tuberculeux pulmonaires, lymphatiques et osseux d'une médication associant la chimiothérapie anti-inflammatoire et antituberculeuse

Presse Médicale LXIV pages 1615-1617

6 oct 1956

A. RAVENA, M. PESTEL, B. PONS, R. REBOUL

Les propriétés antithermiques et anti-inflammatoires de la phénylbutazone et de l'amidopyrine-phénylbutazone, leurs applications pratiques

Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp. Paris pages 869-

875, 30 oct 1953

Applications des substances anti-inflammatoires au traitement des maladies infectieuses

Presse Médicale LXII pages 1265-1267

25 sept 1954

R. SALBREUX

La place de la phénylbutazone dans le traitement actuel de la maladie de Bouillaud

Thèse Paris 1957

S. de SEZE. J. LEVERNIEUX

Premiers résultats obtenus avec la Butazolidine dans les affections rhumatismales
Ligue Française contre le Rhum. 12 nov 1952

La phénylbutazone injectable en rhumatologie

Presse Méd. LXII pp. 203-205 10 fév 1954

G. WILHELMI

Ueber die pharmakologischen Eigenschaften von Irgapyrin, einem neuen Präparat aus der Pyrazolreihe

Schweiz. Med. Woch. LXXIX page 577 1949

Praxis page 798 1951

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

INTRODUCTION	13
--------------	----

PREMIERE PARTIE : ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE LA PHENYLBUTAZONE	17
---	----

1.- Etude chimique	17
2.- Etude pharmacologique	18
3.- Mode d'action et comparaison avec les corticoïdes	24
4.- Mode d'administration et posologie	30

DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE	35
----------------------------------	----

1.- Rhumatologie	35
2.- Maladies infectieuses	43
3.- Tuberculose	49

CONCLUSIONS	53
-------------	----

BIBLIOGRAPHIE	55
---------------	----

-:-

